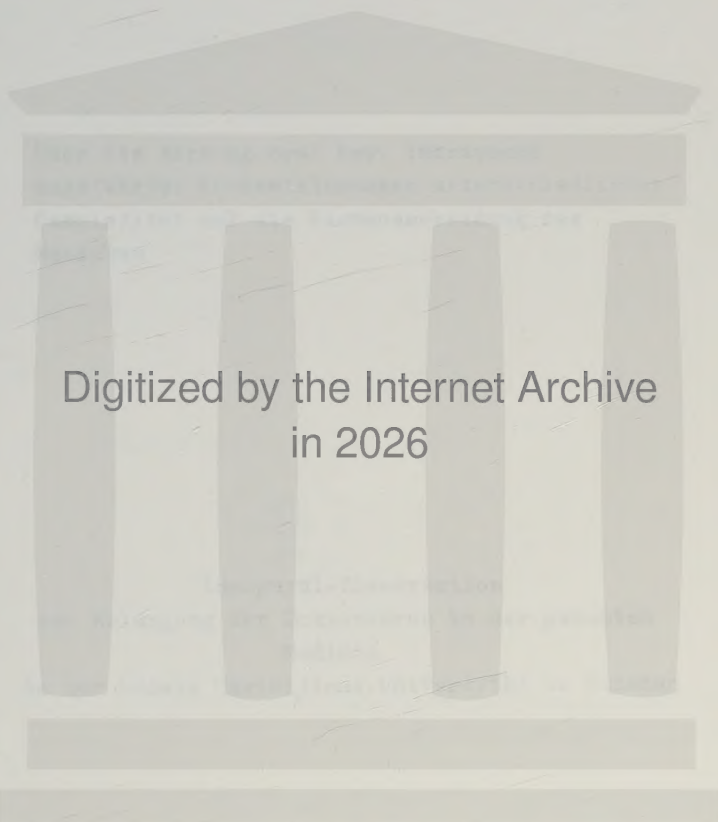


**Über die Wirkung oral bzw. intravenös  
zugeführter Kochsalzlösungen  
unterschiedlicher Osmolalität  
auf die Harnausscheidung des Menschen**

Heinz Lorenz

1975





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551907\\_0067](https://archive.org/details/IA41551907_0067)



Aus der Medizinischen Poliklinik München

Direktor: Prof. D. med. N. Zöllner

---

Über die Wirkung oral bzw. intravenös  
zugeführter Kochsalzlösungen unterschiedlicher  
Osmolalität auf die Harnausscheidung des  
Menschen



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten  
Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Lorenz

Augsburg

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Lydtin

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 3. 1975

## Inhaltsübersicht

|                                   | Seite |
|-----------------------------------|-------|
| A. Einleitung und Problemstellung | 1     |
| B. Allgemeiner Teil               | 6     |
| 1. Methodik                       | 6     |
| 2. Ergebnisse                     | 7     |
| 3. Diskussion                     | 23    |
| C. Zusammenfassung                | 28    |
| D. Literaturverzeichnis           | 30    |



Über die Wirkung oral bzw. intravenös  
zugeführter Kochsalzlösungen unterschiedlicher  
Osmolalität auf die Harnausscheidung des  
Menschen

A. Einleitung und Problemstellung

Im Stoffwechsel aller lebenden Organismen übernimmt das Wasser die Rolle des universellen Lösungs- und Transportmittels; hinzu kommt seine wichtige Funktion als Wärmeaustauscher bei den Warmblütern.

Diese, für Lebewesen so fundamentale Bedeutung des Wassers, lenkte die Aufmerksamkeit verschiedener Biologen und Physiologen frühzeitig auf den Wasserhaushalt der Pflanzen, Tiere und Menschen. Dabei standen zunächst einmal Menge und Verteilung des Gesamtkörperwassers (GKW), sowie die Kinetik der Austauschvorgänge zwischen den einzelnen Wasserräumen im Mittelpunkt des Interesses. Entsprechende Untersuchungen an Menschen sollen hier als Beispiel dienen.

Ergebnisse über den Bestand an GKW, die durch einfache Austrocknung gewonnen wurden (1;2), konnten nach Einführung der Indikatormethode beim Menschen durch Keith und Mitarbeiter (3) überprüft und korrigiert werden. Da bei dieser Methode aus dem Grad der Indikatorverdünnung auf das Volumen des GKW geschlossen wird, verfälschen ungleichmäßige Verteilung, rascher Abbau und schnelle Ausscheidung oder gar toxische Wirkungen des Indikators natürlich das Resultat. Auf der Suche nach einem idealen Indikator prüften v. Hevesy und Hofer (4) die Verwendbarkeit von schwerem Wasser ( $D_2O$ ). In der Folgezeit erwies sich Deuteriumoxyd allen anderen Markierungssubstanzen (Farbstoffen, Harnstoff, Antipyrin, etc.) überlegen. Es liefert die zuverlässigsten Ergebnisse und ändert an den physiologischen Bedingungen des menschlichen Organismus praktisch nichts.

Während der Bestand an GKW beim gesunden und wohlgenährten Menschen erst über längere Zeiträume hinweg nennenswerte Schwankungen zeigt, unterliegt seine Verteilung im Körper durch die Dynamik der Körperflüssigkeiten (Zirkulation, Diffusion, Osmose und Filtration) einem ständigen Wechsel. Damit sind der Genauigkeit, was quantitative Angaben über die Verteilung des GKW im Organismus betrifft, schon von Natur aus Grenzen gesetzt. So konnte auch die von Schade und Menschel (5) angeführte Einteilung des GKW in ein Dreikammersystem, nämlich "Blut - Interstitium - Zellen", auf die Dauer nicht befriedigen. Die heterologe anatomische Struktur des Extracellulärtraumes fordert vielmehr eine Einteilung der extracellulären Flüssigkeit (ECF) in mehrere Phasen. Sie sind durch ihre unterschiedliche Austauschkinetik innerhalb dieses Extracellulärtraumes gekennzeichnet und können durch geeignete Indikatoren quantitativ bestimmt werden.

Die auf Grund ihrer anatomisch eindeutigen Begrenzung am längsten bekannte Phase der ECF ist das Plasmawasser. Doch erst die von Gibson und Evans (6) inaugurierte Farbstoffverdünnungsmethode (Evans - blue) führte zu brauchbaren quantitativen Ergebnissen. Eine stark eingeschränkte Diffusion ist das Kennzeichen einer weiteren Phase der ECF, die im dichten Bindegewebe sowie in Knochen und Knorpel nachgewiesen werden konnte (7;8). Schließlich sei noch auf die transcelluläre Phase hingewiesen (9;10), worunter der von den Körperzellen in den Extracellulärtraum sezernierte Anteil der ECF zu verstehen ist. Hierzu zählen beispielsweise der Liquor cerebrospinalis und alle Inkrete. Die schwer diffundierende und die transcelluläre Phase sind der Grund, weshalb Messungen der ECF mit Rohrzucker oder Inulin als Indikator (11) nicht exakt sein können; denn die erste geht in die Messungen nur zum Teil, die zweite überhaupt nicht ein. Das innerhalb weniger Stunden erreichte Saccharidverteilungsvolumen umfaßt nur den leicht diffundierenden Anteil der ECF einschließlich der Lymphe, eine Phase, die Mertz (12) als physiologisch

aktiven Anteil der ECF abgegrenzt hat.

Aus dem Vorhergegangenen wird ersichtlich, wie problematisch es wird, wenn man einen Verteilungsmodus für das GKW zu finden versucht, der gleichzeitig die Dynamik und Struktur innerhalb der einzelnen Räume berücksichtigt. An Kompliziertheit nicht zu überbieten dürfte dabei der celluläre Raum sein. Doch obwohl er das größte "Wasserreservoir" des menschlichen Körpers bildet (Wassergehalt etwa 40 % des Körpergewichtes), ist es bis heute noch nicht gelungen, eine endgültige Verteilungscharakteristik für das Wasser innerhalb einer Zelle aufzustellen.

Betrachtet man die dem Zellraum vorgeschalteten Wasserräume, nämlich das Interstitium (Wassergehalt ~15 % des Körpergewichtes) und die Blutbahn (Wassergehalt ~5 % des Körpergewichtes), so ist eine eindeutige größenmäßige Staffelung zu erkennen. Dies hat zur Folge, daß Schwankungen des Plasmawassers nur abgeschwächt auf den Zellraum übertragbar sind; das Interstitium wirkt hierbei im Sinne eines idealen Puffers. Diese "Serienschaltung" und größenmäßige Staffelung der einzelnen Wasserräume begünstigt zwar die Aufrechterhaltung eines einheitlichen "milieu intérieur" (Claude Bernard) in Bezug auf Wasser- und Salzhaushalt des Organismus, garantiert wird es allerdings erst durch geschlossene Regelkreise. Da der vasculäre Flüssigkeitsraum an allen Ein- und Ausfuhrvorgängen beteiligt ist und damit die zentrale Stelle im "offenen System" (v. Bertalanffy, 13) des Gesamtorganismus einnimmt, darf man auch hier die Mechanismen für die Regelung des Wasser- und Salzhaushaltes erwarten. Dies ist um so wahrscheinlicher, als auch die Niere, das entscheidende Stellglied der mutmaßlichen Regelkreise, unmittelbar an den vasculären Flüssigkeitsraum angeschlossen ist. Als erstem gelang es W.B. Verney (14) einen dieser Regelkreise zu entdecken und experimentell zu belegen. Er infundierte Hunden hypertone Lösungen in die A. carotis communis und beobachtete dabei

eine Hemmung der Wasserdurese. Verney schloß daraufhin auf Osmorezeptoren im Ausbreitungsgebiet der A. carotis, deren Stimulierung zu einer vermehrten Adiuretin-Ausschüttung im Hypophysenhinterlappen führen sollte; Adiuretin aber steigert bekanntlich die Wasserrückresorption in den distalen Partien der Nierentubuli. Die Ergebnisse dieser klassischen Versuche wurden inzwischen mehrmals bestätigt (15). Darüberhinaus rechtfertigten gleichzeitige Bestimmungen der ADH-Aktivität im Blutplasma (16;17) auch seine Theorie über den ADH-Mechanismus. Eine genauere Untersuchung der fraglichen Osmorezeptoren (18) ergab, daß sie nur auf effektive Osmolalitätsänderungen im Blutplasma ansprechen, wobei unter effektiver Osmolalität die Differenz zwischen Gesamtosmolalität und Partialosmolalität freidiffundierender Nichteinktrolyte (z.B. Harnstoff) zu verstehen ist. Somit garantiert dieses Reglersystem auch noch ein konstantes integriertes Ionenmilieu und man muß sich fragen, ob sein Schwerpunkt wirklich auf der Regulierung des Wasserhaushaltes liegt. Dagegen steht das erstmals von Gauer und Henry (19) beschriebene Prinzip einer Volumenkontrolle fast ausschließlich im Dienste der Regulierung des GKW. Sie beobachteten bei Hunderversuchen, daß Drucksteigerungen im linken Vorhof, die sie mit Hilfe eines geblähten Ballons erzeugten, zu vermehrter Wasserausscheidung führten. Sie glaubten damit auf einen Regelkreis gestoßen zu sein, dessen Fühler als Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof sitzen und der vermutlich ebenfalls unter Vermittlung des ADH-Mechanismus auf sein Stellglied, die Niere, wirkt. Das von Gauer und Henry zum ersten Male beobachtete Phänomen ist inzwischen von mehreren Seiten bestätigt worden (20-22).

Im Lichte dieser neueren Erkenntnisse über die Osmo- und Volumenregulation gewinnen einige, schon um die Jahrhundertwende durchgeführte Tierversuche wieder an Aktualität. Im Rahmen dieser Versuche gelang es einigen Physiologen (23-25) zu zeigen, daß einmal enteral - im Parallelver-

such aber parenteral - verabreichte Flüssigkeiten gleicher Menge und Zusammensetzung unterschiedliche diuretische Wirkungen hervorrufen. Die auf oralem Wege verabreichten Flüssigkeitsmengen verursachten hierbei einen stärkeren Anstieg der Diurese als die unter denselben Versuchsbedingungen zugeführten parenteralen Mengen. Die Methode der Flüssigkeitszufuhr auf unterschiedlichem Wege griffen Haberich und Mitarb. (26-29) wieder auf, als sie in ihren Rattenversuchen hyposmolare NaCl-Lösungen in die Pfortader bzw. Vena cava infundierten. Ihr Ziel war der Nachweis von mutmaßlichen Osmorezeptoren im Pfortaderkreislauf und die Ergebnisse ihrer Untersuchungen haben die Existenz derartiger Rezeptoren zumindest sehr wahrscheinlich gemacht. Die Bedeutung dieser Regelmechanismen, die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sozusagen an vorderster Front, d.h. unmittelbar nach den Resorptionsvorgängen im Darm bekämpfen, liegt auf der Hand. Um so erstaunlicher ist es, daß diesbezügliche Versuche an Menschen noch ausstehen. Wir haben deshalb an gesunden jungen Männern die Wirkungen oral bzw. intravenös zugeführter hypotoner und normotoner NaCl-Lösungen auf die Nierenausscheidung geprüft. Einige orientierende Versuche bei Patienten mit Lebercirrhose sollten Anhaltspunkte für die Bedeutung dieser Mechanismen im Rahmen der Pathophysiologie des Wasser- und Salzhaushaltes insbesondere bei Leberkrankheiten liefern.

## B. Allgemeiner Teil

### B.1. Methodik

An 10 gesunden jungen Männern (22 - 28 Jahre) und an 5 Patienten mit Lebercirrhose wurden jeweils 4 Versuche durchgeführt, wobei die einzelnen Termine durchschnittlich eine Woche auseinanderlagen. Um Grundumsatzbedingungen einhalten zu können und den Einfluß circadianer Schwankungen auszuschalten, starteten wir die etwa 4 - 5 Stunden dauernden Versuche stets um 8<sup>00</sup> Uhr morgens. Den Versuchspersonen wurde auferlegt, am Tag vor dem Versuch möglichst gleiche Trinkmengen einzuhalten und den Genuß von Alkohol und Nikotin einzustellen.

Zu Versuchsbeginn bestimmten wir das Körpergewicht des nüchternen Probanden und legten, nachdem er sich flach auf einer Liege plaziert hatte, eine Verweilkanüle in die Cubitalvene. Nun wurden in Abständen von 15 Minuten Harnproben von der Versuchsperson gesammelt, die sich während des Wasserlassens kurz aus dem Liegen aufrichtete. Auf einen Blasenkatheder verzichteten wir, einmal wegen der damit verbundenen Gefahr eines Harnwegsinfektes, zum anderen, weil wir zu dem Schluß gelangt waren, daß ein möglicherweise vorhandenes Restvolumen zu klein war, um im Rahmen unserer Fragestellung eine Rolle zu spielen. Nachdem in 3 aufeinanderfolgenden Harnproben kaum noch Schwankungen des Urinzeitvolumens festzustellen waren, begannen wir mit der Infusion von hypo- bzw. normotonen NaCl-Lösungen, die wir je Versuch entweder intravenös (i.v.) oder intragastral (i.g.) zuführten. Zur intragastralen Flüssigkeitszufuhr benützten wir eine dünne (2 mm Ø), transnasal gelegte Magensonde. Mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/min infundierten wir im Verlauf von 90 min mit einer Dauerinfusionspumpe (Unita II b, Braun, Melsungen) 450 ml einer normotonen bzw. hypotonen Kochsalzlösung. Als normotone Lösung verwendeten wir eine 0,9%ige NaCl-Lösung mit einer

realen Osmolalität von ca 290 mosm/l, als hypotone Lösung eine 0,45%ige NaCl-Lösung mit einer realen Osmolalität von 145 mosm/l. Während der Infusionsperiode und mindestens 60 min nach der Infusion wurde weiterhin viertelstündlich die Harnausscheidung der Versuchsperson kontrolliert. Darüberhinaus wurden zu Beginn und nach Beendigung der Infusionsperiode Blutproben aus der Verweilkanüle entnommen. Aus diesen Proben ermittelten wir die Serumosmolalität über die Gefrierpunktserniedrigung (Osmometer d. Fa. Knauer, Berlin) und den Serumnatriumspiegel flammenphotometrisch (Beckmann - Spektralflammenphotometer). Dieselben Methoden verwendeten wir auch zur Bestimmung der Osmolalität und der Natriumkonzentration in den einzelnen Harnproben. Schließlich errechneten wir noch das spezifische Gewicht des Urins nach einer von Barbour u. Hamilton (30) entwickelten Methode, die eine Genauigkeit bis zur 4. Stelle nach dem Komma garantiert.

## B.2. Ergebnisse

Wir konnten eine deutliche Diuresesteigerung bei allen Versuchspersonen verzeichnen, die mit einer 0,45%igen NaCl-Lösung infundiert wurden. In den Abbildungen Ia und Ib sind die Ergebnisse eines repräsentativen Versuchspaares einander graphisch gegenübergestellt. Aus den beiden graphischen Darstellungen geht klar hervor, daß es bei intragastraler (i.g.) Zufuhr der Kochsalzlösung zu einem früheren und stärkeren Anstieg der Urinausscheidung kommt, als bei intravenöser (i.v.) Applikation. Dies gilt sowohl für die Absolutwerte des  $\dot{V}_u$  als auch für den prozentualen Anstieg gegenüber der Ausgangsdiurese (siehe Abb. Ib). Die Diuresesteigerung setzte bei den i.g. Infusionen schon etwa 15 min nach Infusionsbeginn ein, erreichte ihr Maximum nach ca einer Stunde, flachte gegen Ende der Infusionspe-

riode ab und stieg in der Nachperiode erneut leicht an. Dieser zweiphasige Anstieg der Harnausscheidung war bei i.g. Infusionen in 9 von 10 Fällen zu beobachten. Im Gegensatz dazu begann die Diuresesteigerung bei den i.v. Infusionen erst etwa 30 min nach Anlegen der Infusion, erreichte gegen Ende der Infusionsperiode ein Maximum und fiel dann kontinuierlich ab. Nur bei einem einzigen Versuchspaar verlief der Diureseanstieg zweiphasig (siehe Abb. 1c).

### Tabellen 1a und 1b

$\bar{V}_u$ : Urinzeitvolumen, spez. G.: spezifisches Gewicht d. Urins,  $U_{osm}$ : Urinosmolalität,  $C_{osm}$ : osmolale Clearance, DA: Diureseanstieg gemessen in % der Ausgangsdiurese. Die Werte der Tabelle 1a stammen aus einem Versuch mit 0,45%iger NaCl-Lösung, die i.g. zugeführt wurde. Tabelle 1b zeigt die Werte bei i.v. Applikation der Kochsalzlösung.

Tabelle 1a

| Nr. | $\bar{V}_u$<br>(ml/15 min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | $U_{osm}$<br>(mosm/l) | $C_{osm}$<br>(ml/15min) | DA<br>(%)           |
|-----|----------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| 1   | 17,0                       | 1,0194                          | 789                   | 44,7                    |                     |
| 2   | 16,0                       | 1,0190                          | 740                   | 39,5                    | 16ml $\hat{=}$ 100% |
| 3   | 15,0                       | 1,0194                          | 748                   | 37,4                    |                     |
| 4   | 14,0                       | 1,0206                          | 822                   | 38,4                    | 87,5 %              |
| 5   | 24,0                       | 1,0149                          | 606                   | 48,5                    | 150,0 %             |
| 6   | 49,0                       | 1,0062                          | 286                   | 46,7                    | 306,0 %             |
| 7   | 125,0                      | 1,0025                          | 118                   | 49,2                    | 782,0 %             |
| 8   | 130,0                      | 1,0022                          | 105                   | 45,5                    | 812,0 %             |
| 9   | 55,0                       | 1,0049                          | 235                   | 43,1                    | 344,0 %             |
| 10  | 47,0                       | 1,0079                          | 280                   | 43,9                    | 294,0 %             |
| 11  | 50,0                       | 1,0087                          | 303                   | 50,5                    | 312,7 %             |
| 12  | 65,0                       | 1,0072                          | 260                   | 56,4                    | 407,0 %             |
| 13  | 65,0                       | 1,0070                          | 252                   | 54,6                    | 407,0 %             |

NaCl 0,45%  
5ml/min

Tabelle 1b

| Nr. | $\bar{V}_u$<br>(ml/15min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | Uosm<br>(mosm/l) | Cosm<br>(ml/15min) | DA<br>(%)       |
|-----|---------------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| 1   | 13,0                      | 1,0232                          | 808              | 35,0               |                 |
| 2   | 13,0                      | 1,0232                          | 809              | 35,0               | 13ml $\pm$ 100% |
| 3   | 13,5                      | 1,0228                          | 720              | 32,4               |                 |
| 4   | 14,0                      | 1,0228                          | 774              | 36,1               | 107,7%          |
| 5   | 17,0                      | 1,0182                          | 666              | 37,7               | 130,7%          |
| 6   | 25,0                      | 1,0104                          | 466              | 38,8               | 192,2%          |
| 7   | 46,0                      | 1,0066                          | 274              | 42,0               | 354,0%          |
| 8   | 71,0                      | 1,0036                          | 177              | 41,9               | 546,0%          |
| 9   | 73,0                      | 1,0036                          | 172              | 41,9               | 562,0%          |
| 10  | 55,0                      | 1,0044                          | 206              | 37,8               | 423,0%          |
| 11  | 47,0                      | 1,0064                          | 264              | 41,4               | 362,0%          |
| 12  | 41,0                      | 1,0085                          | 357              | 48,8               | 316,0%          |
| 13  | 38,0                      | 1,0090                          | 379              | 48,8               | 292,0%          |

NaCl 0,45 %  
5 ml/min

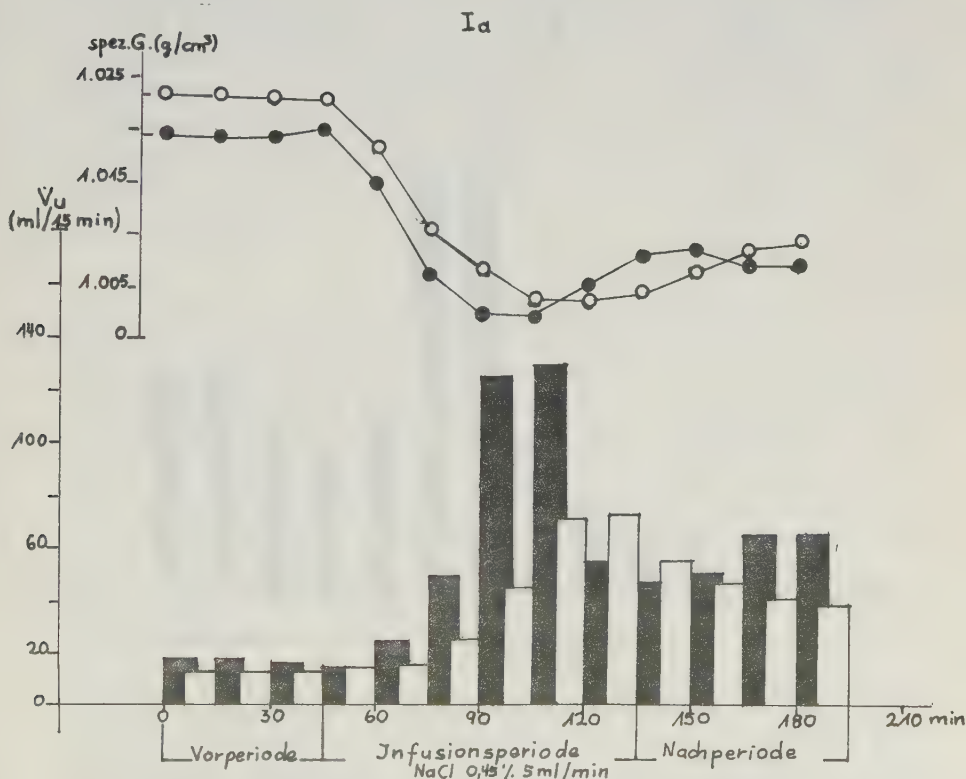


Abb. Ia: Urinzeitvolumen ( $\bar{V}_u$ ) und spezifisches Gewicht (spez.G.) der Urinproben, gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen und Kreise) bzw. intravenöser (helle Säulen und Kreise) Infusion einer 0,45 %igen NaCl- Lösung bei derselben Versuchsperson. Zahlenwerte siehe Tab. 1a und 1b.

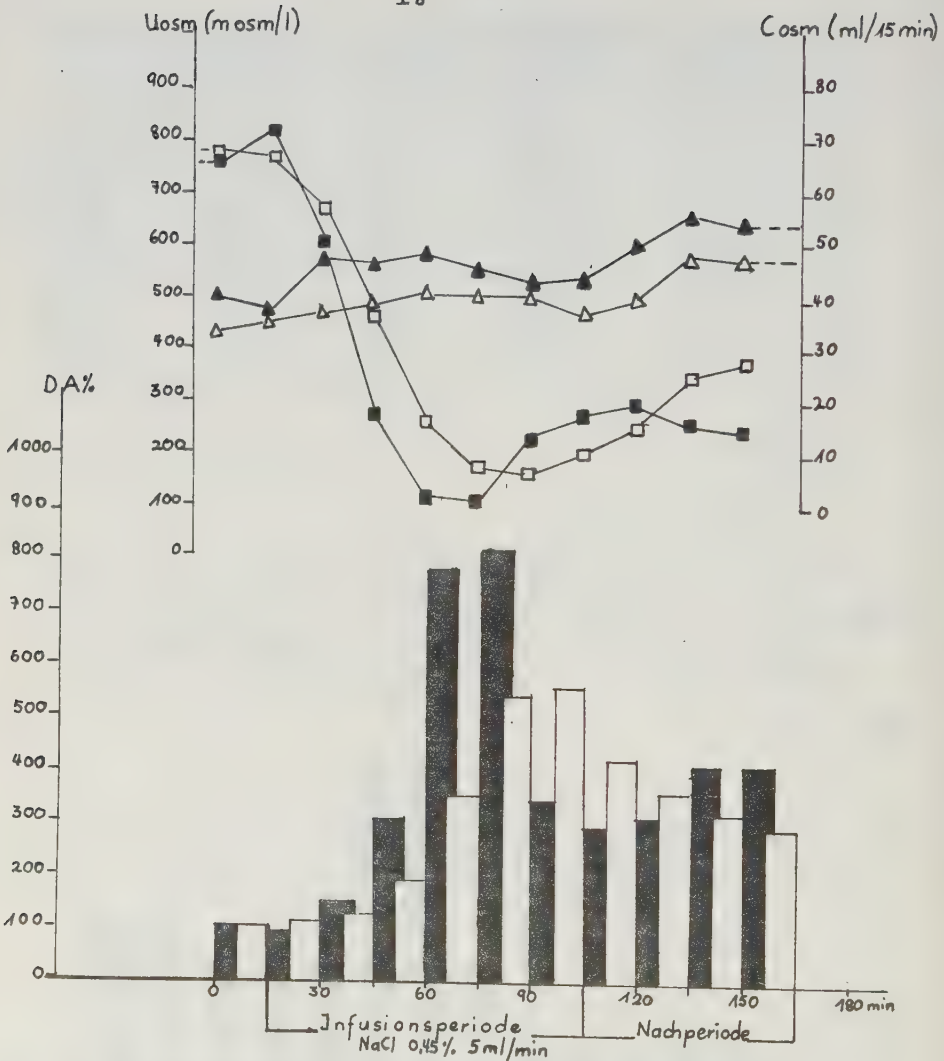


Abb. Ib: Diureseanstieg in % der Ausgangsdiurese (DA), Urin-osmolalität (Uosm) und osmolale Clearance (Cosm) gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen, Vierecke und Dreiecke) bzw. intravenöser (helle Säulen, Vierecke und Dreiecke) Infusion einer 0,45 %igen NaCl-Lösung bei der gleichen Versuchsperson. Als Ausgangswerte der Kurven dienten die Mittelwerte aus den 3 letzten Meßwerten der Vorperiode. Zahlenwerte siehe Tabelle 1a und 1b.

Die Kurven des spezifischen Gewichtes (Abb.Ia) und der Urinosmolalität (Abb.Ib) verhielten sich stets gegenseitig zu  $\bar{V}_U$ . Sie fielen entsprechend dem steileren und früheren Anstieg der Urinvolumina bei i.g. Infusion steiler und früher ab, als bei i.v. Infusion, zeigten dafür aber auch eher wieder aszendierende Tendenz. Die enge Korrelation zwischen dem spezifischen Gewicht und der Osmolalität des Urins (Korrelationskoeffizient in den einzelnen Versuchen von 0,968 bis 0,996 nach Bravais-Pearson) spricht zunächst einmal für die Bestimmungsgenauigkeit der verwendeten Methoden. Darüberhinaus läßt sich jedoch eine weitere Schlußfolgerung ziehen: Bei der durch unsere Versuche induzierten Diurese kann es zu keiner wesentlichen Verschiebung im molekularen Spektrum der ausgeschiedenen Substanzen gekommen sein. Mit anderen Worten, das Verhältnis der über die Niere ausgeschiedenen großen, mittleren und kleinen Moleküle zueinander ist in etwa konstant geblieben.

Die osmotische Clearance (siehe Abb.Ib) verhielt sich gegenüber dem Urinzeitvolumen ( $\bar{V}_U$ ) in allen Versuchen mit 0,45%iger NaCl-Lösung in etwa parallel, d.h., der stärkste Anstieg der  $C_{Osm}$  fiel meist auch in die Sammelperiode, in der auch die größte Zunahme des  $\bar{V}_U$  zu beobachten war. Bei einem Vergleich des arithmetischen Mittelwertes aus den beiden letzten 15 min-Kontrollwerten der Vorperiode mit dem Mittel aller Werte der Infusionsperiode stieg die  $C_{Osm}$  im Durchschnitt um 22,7 % ( $p < 0,01$ ) bei intragastraler und um 16,7 % ( $p < 0,01$ ) bei intravenöser Infusion. Der Maximalwert der osmotischen Clearance wurde bei 8 von 10 Versuchen noch während der Infusionsperiode gemessen, lediglich bei 2 Versuchen wurde er erst in der Nachperiode erreicht (siehe Abb.Ib). Statistisch ließen sich für die osmotische Clearance keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Infusionsweisen sichern.

Die Abb. Ic zeigt das typische Verhalten der Urinnatriumkonzentration ( $U_{Na^+}$ ) und der Natriumclearance ( $C_{Na^+}$ ) im Verlaufe zweier Versuche mit 0,45%iger NaCl-Lösung, die i.g., bzw. i.v. zugeführt wurde. Da die Partialosmolalität der Natriumionen ein integrierter Bestandteil der Gesamtosmolalität im Urin ist, verwundert es nicht, daß sich die  $U_{Na^+}$  im wesentlichen parallel zur Urinosmolalität verhält. Auch das parallele Verhalten von Natriumclearance und osmotischer Clearance kann damit erklärt werden. Für die  $U_{Na^+}$  und die  $C_{Na^+}$  konnten wir statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Infusionsarten feststellen.

In den Abbildungen IIa bis IIc sind die Wirkungen intragastral bzw. intravenös zugeführter 0,9%iger NaCl-Lösungen auf die Diurese einander gegenübergestellt. Die graphischen Darstellungen charakterisieren Versuchsverläufe, die als repräsentativ für die übrigen Versuche gelten können. Die mit 0,9%iger Kochsalzlösung durchgeführten Infusionen hatten keinen einheitlichen Einfluß auf die Diurese. In 7 von 10 Fällen kam es zu einem geringfügigen Anstieg der Harnausscheidung in der letzten halben Stunde der Infusionsperiode und in der Nachperiode (siehe Abb.IIc); in 2 Fällen blieb die Diurese praktisch unverändert und in einem Fall kam es sogar zu einem leichten Rückgang der Diurese während und nach der i.v. Infusion (siehe Abb.IIa u. IIb). Zieht man die Versuche mit 0,45%iger Kochsalzlösung zum Vergleich heran, so erkennt man folgende eklatanten Unterschiede: Bei den Infusionen mit 0,9%iger NaCl-Lösung war der Diureseanstieg erheblich kleiner und trat außerdem wesentlich später auf, als bei Infusionen mit 0,45%iger NaCl-Lösung. Ein zweiphasiger Diureseanstieg war bei den intragastralen Infusionen mit normotonen Kochsalzlösungen nur in 50 % der Fälle zu beobachten. Darüberhinaus ergab eine statistische Analyse keinen Unterschied im prozentualen Anstieg des Urinvolumens bei intragastraler und intravenöser Zufuhr einer

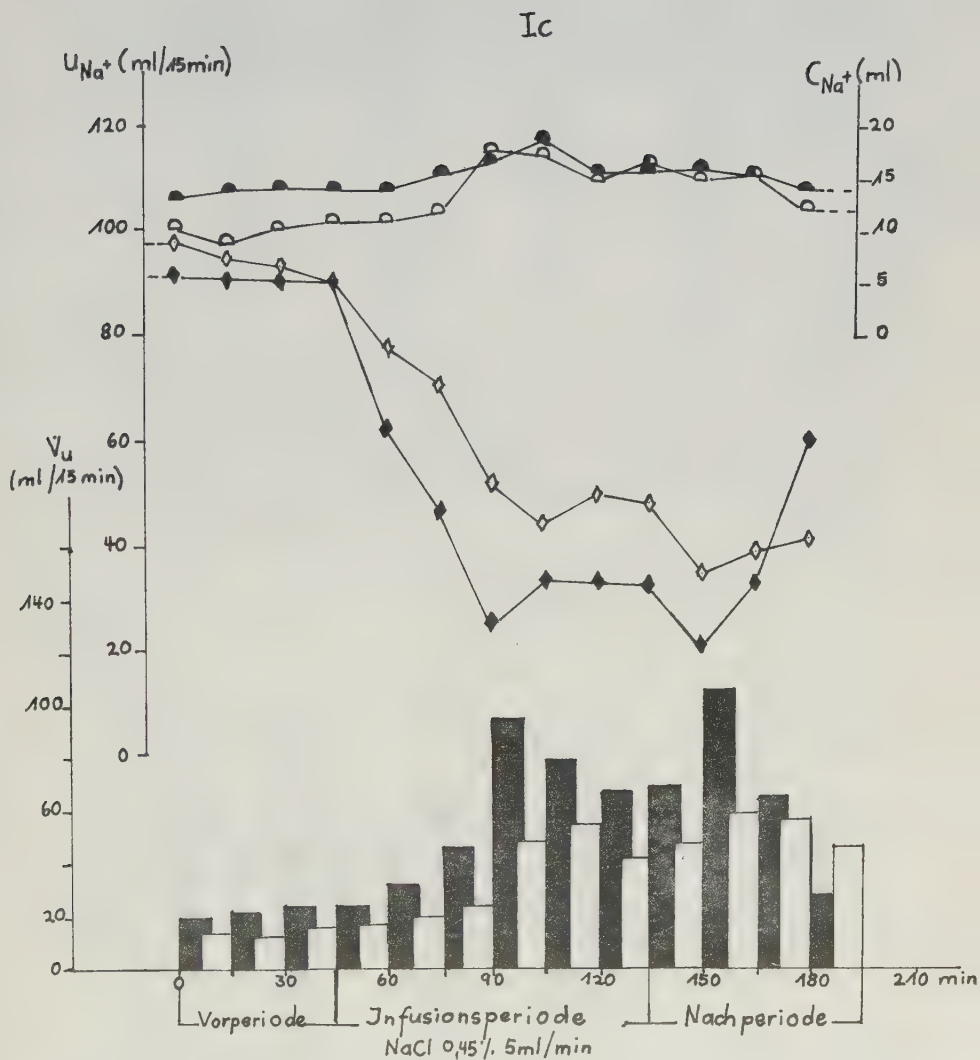


Abb. Ic: Urinzeitvolumen ( $V_u$ ), Urinnatriumkonzentration ( $U_{Na^+}$ ) und Natriumclearance ( $C_{Na^+}$ ) gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen, Karos und Halbkreise) bzw. intravenöser (helle Säulen, Karos und Halbkreise) Infusion einer 0,45 %igen NaCl- Lösung bei derselben Versuchsperson.

normotonen Kochsalzlösung. Dagegen war der Unterschied im prozentualen Anstieg von  $\bar{V}_u$  zwischen den Versuchen mit 0,45%iger und 0,9%iger NaCl-Lösung statistisch hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

# Tabellen 2a und 2b

$\bar{V}_u$ : Urinzeitvolumen, spez.G.: spezifisches Gewicht d. Urins,  $U_{osm}$ : Urinosmolalität,  $C_{osm}$ : osmolale Clearance, DA: Diureseanstieg gemessen in % der Ausgangsdiurese. Die Werte der Tabelle 2a stammen aus einem Versuch mit 0,9%iger NaCl-Lösung, die i.g. zugeführt wurde. Tabelle 2b zeigt die Werte bei i.v. Applikation der Kochsalzlösung. Die Werte sind in Abb.IIa und IIb graphisch dargestellt.

Tabelle 2a

| Nr. | $\bar{V}_u$<br>(ml/15min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | $U_{osm}$<br>(mosm/l) | $C_{osm}$<br>(ml/15min) | DA<br>(%)         |
|-----|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| 1   | 20,0                      | 1,0165                          | 683                   | 45,5                    |                   |
| 2   | 20,0                      | 1,0165                          | 686                   | 45,7                    | 19,3ml $\pm$ 100% |
| 3   | 18,0                      | 1,0178                          | 751                   | 45,1                    |                   |
| 4   | 18,0                      | 1,0180                          | 762                   | 45,7                    | 93,0%             |
| 5   | 18,0                      | 1,0175                          | 738                   | 44,3                    | 93,0%             |
| 6   | 24,0                      | 1,0160                          | 650                   | 52,0                    | 124,0%            |
| 7   | 30,0                      | 1,0130                          | 530                   | 53,0                    | 155,0%            |
| 8   | 23,0                      | 1,0126                          | 510                   | 39,1                    | 119,0%            |
| 9   | 25,0                      | 1,0138                          | 572                   | 47,7                    | 130,0%            |
| 10  | 24,0                      | 1,0158                          | 656                   | 52,5                    | 124,0%            |
| 11  | 22,0                      | 1,0168                          | 695                   | 51,0                    | 114,0%            |
| 12  | 19,0                      | 1,0183                          | 759                   | 48,1                    | 99,0%             |
| 13  | 22,0                      | 1,0194                          | 801                   | 58,6                    | 114,0%            |

NaCl 0,9  
%  
5ml/min

Tabelle 2b

| Nr. | $\dot{V}_u$<br>(ml/15min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | U <sub>osm</sub><br>(mosm/l) | Cosm<br>(ml/15min) | DA<br>(%)           |
|-----|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| 1   | 21,0                      | 1,0202                          | 732                          | 51,3               |                     |
| 2   | 22,0                      | 1,0204                          | 749                          | 54,9               | 21ml $\hat{=}$ 100% |
| 3   | 20,0                      | 1,0204                          | 750                          | 50,0               |                     |
| 4   | 21,0                      | 1,0210                          | 786                          | 55,0               | 100,0%              |
| 5   | 19,0                      | 1,0215                          | 814                          | 51,6               | 91,0%               |
| 6   | 24,0                      | 1,0219                          | 835                          | 66,8               | 114,0%              |
| 7   | 19,0                      | 1,0224                          | 845                          | 53,5               | 91,0%               |
| 8   | 21,0                      | 1,0226                          | 854                          | 59,8               | 100,0%              |
| 9   | 19,0                      | 1,0234                          | 903                          | 57,3               | 91,0%               |
| 10  | 17,0                      | 1,0239                          | 921                          | 52,2               | 81,0%               |
| 11  | 18,0                      | 1,0234                          | 906                          | 54,4               | 86,0%               |
| 12  | 18,0                      | 1,0238                          | 918                          | 55,0               | 86,0%               |
| 13  | 20,0                      | 1,0226                          | 855                          | 57,0               | 95,0%               |

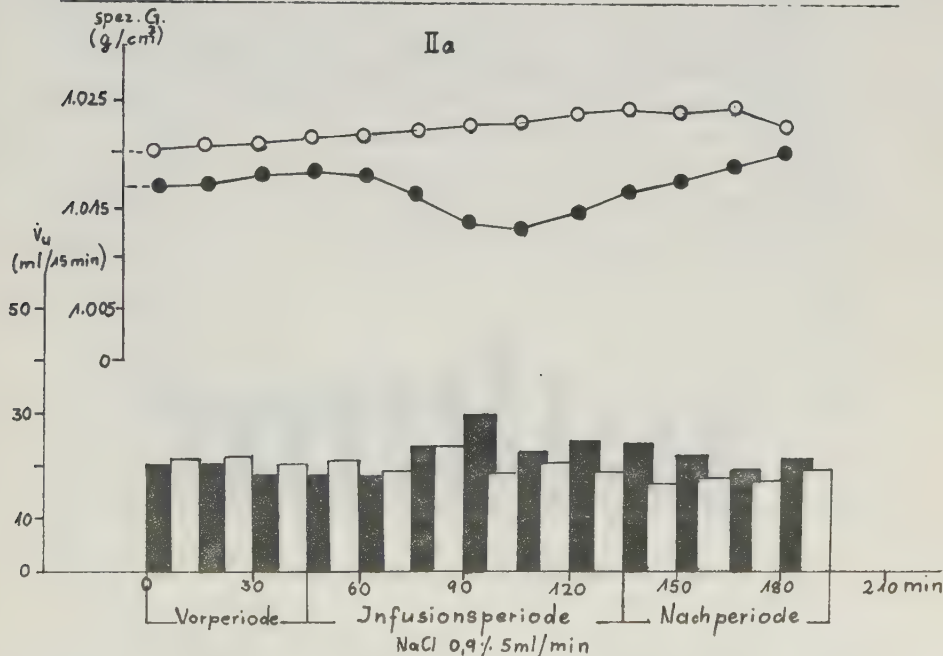


Abb. IIa: Urinzeitvolumen ( $\dot{V}_u$ ) und spezifisches Gewicht (spez.G.) der Urinproben, gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen und Kreise) bzw. intravenöser (helle Säulen und Kreise) Infusion einer 0,9 %igen NaCl- Lösung bei derselben Versuchsperson. Zahlenwerte siehe Tab. 2a und 2b.

IIb

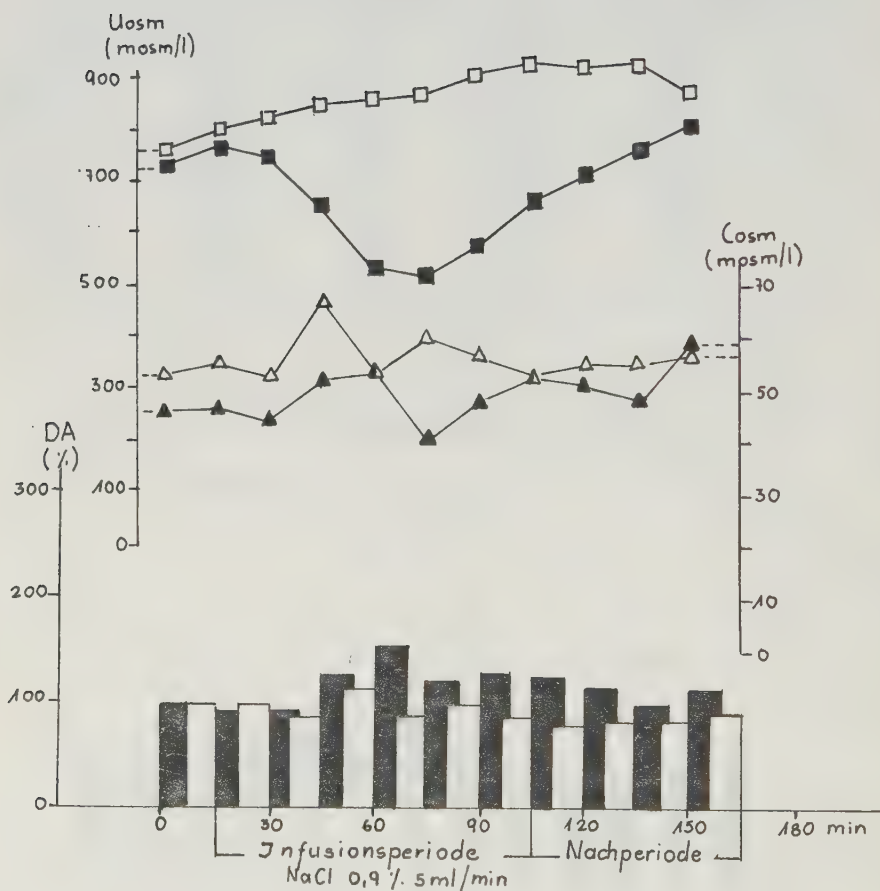


Abb.IIb: Diureseanstieg bzw. Abnahme in % der Ausgangsdiurese (DA), gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen, Vierecke und Dreiecke) bzw. intravenöser (helle Säulen, Vierecke und Dreiecke) Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung bei der gleichen Versuchsperson. Als Ausgangswerte der Kurven dienen die Mittelwerte aus den 3 letzten Meßwerten der Vorperiode. Zahlenwerte siehe Tabelle 2a und 2b.

Das spezifische Gewicht des Urins (siehe Abb.IIa) und die Urinosmolalität (siehe Abb.IIb) verhalten sich auch in den Versuchen mit 0,9%iger NaCl-Lösung stets gegensinnig zu  $V_u$ . Allerdings nahmen sie im Vergleich zu den Versuchen mit 0,45%iger Kochsalzlösung später und in geringerem Maße ab. Die Abbildungen IIa und IIb zeigen den einzigen Versuch, in dessen Verlauf es sogar zu einer Zunahme von spez.G. und  $U_{osm}$  während und nach i.v.-Infusion einer normotonen Kochsalzlösung gekommen ist. Die enge Korrelation von spez.G. und  $U_{osm}$  war auch in allen Versuchen mit 0,9%iger NaCl-Lösung nachweisbar.

Die Kurven der osmotischen Clearance und des Urinzeitvolumens (siehe Abb.IIb) verliefen in allen Versuchen mit 0,9%iger Kochsalzlösung parallel zueinander. Im Gegensatz zu den Versuchen mit 0,45%iger NaCl-Lösung erreichte die  $C_{osm}$  ihren Maximalwert meistens erst in der Nachperiode. Nur in 3 von 10 Fällen fiel er noch in die Infusionsperiode. Der durchschnittliche Anstieg der  $C_{osm}$  während der Infusionsperiode betrug bei i.g. Infusion einer 0,9%igen NaCl-Lösung 7,3 % ( $S^{\pm}3,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) und bei i.v. Zufuhr 5 % ( $S^{\pm}3\%$ ,  $p < 0,05$ ). Statistisch ergibt sich bezüglich der  $C_{osm}$  zwischen den beiden Infusionsweisen kein Unterschied. Vergleicht man dagegen die Werte der  $C_{osm}$  bei Verwendung einer 0,9%igen NaCl-Lösung mit den Werten, die man nach Applikation einer 0,45%igen Kochsalzlösung erhält, so ist der Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

In der Abb. IIc sind die Urinnatriumkonzentrationen und die Natriumclearance aus zwei repräsentativen Versuchen mit 0,9%iger NaCl-Lösung graphisch erfaßt. Wie schon in den Versuchen mit 0,45%iger Kochsalzlösung ergab sich wiederum ein paralleles Verhalten der  $U_{Na^+}$  zur  $U_{osm}$  und der  $C_{Na^+}$  zur  $C_{osm}$ . Allerdings traten bei der Mehrzahl der Versuche mit normotoner Kochsalzlösung (7 von 10) klar erfaßbare Änderungen der  $U_{Na^+}$  und der  $C_{Na^+}$  erst in der Nachperiode auf. Dabei nahm die  $U_{Na^+}$  ungefähr im selben Ver-

# IIc

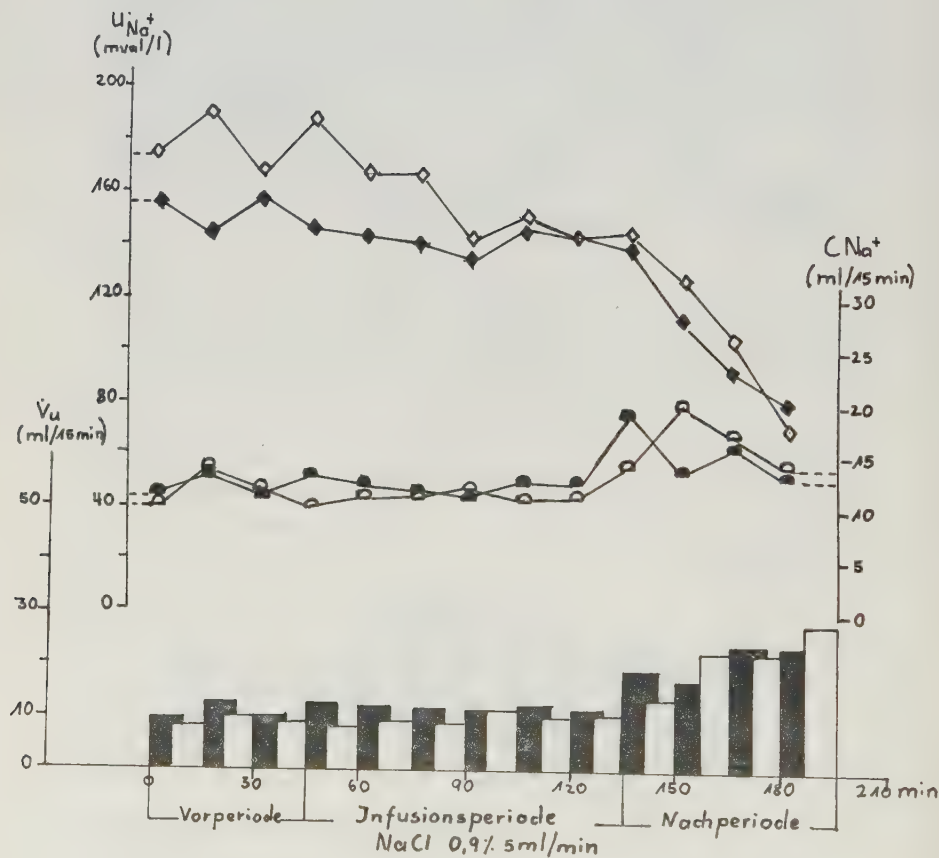


Abb. IIc: Urinzeitvolumen ( $V_u$ ), Urinnatriumkonzentration ( $U_{Na^+}$ ) und Natriumclearance ( $C_{Na^+}$ ) gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen, Karos und Halbkreise) bzw. intravenöser (helle Säulen, Karos und Halbkreise) Infusion einer 0,9 %igen NaCl- Lösung bei derselben Versuchsperson.

hältnis wie die  $U_{\text{osm}}$  ab und die  $C_{\text{Na}+}$  stieg etwa im selben Verhältnis wie die  $C_{\text{osm}}$  an. Statistisch ergab sich für die  $U_{\text{Na}+}$  kein Unterschied zwischen intragastraler und intravenöser Zufuhr einer 0,9%igen NaCl-Lösung.

Die Werte in den Abbildungen IIIa und IIIb und die dazugehörigen Tabellen stammen aus zwei Infusionsversuchen mit 0,45%iger Kochsalzlösung, die an einem Patienten mit Lebercirrhose und portaler Hypertension durchgeführt wurden. Versuche an vier weiteren "Lebercirrhotikern" zeigten ähnliche Ergebnisse. Im Gegensatz zum Gesunden kam es beim leberkranken Patienten nach Zufuhr einer hypotonen NaCl-Lösung zu keiner nennenswerten Diuresesteigerung. Bei intragastraler Infusion konnten wir sogar in zwei Fällen einen leichten Rückgang von  $\bar{V}_u$  beobachten (siehe Abb.IIIa). Das Kurvenbild von  $\bar{V}_u$  erinnert dabei an die Bilder, die wir bei Versuchen mit 0,9%iger Kochsalzlösung bei Gesunden erhielten, wenn man i.g. und i.v. Infusion miteinander vertauscht (Man vergleiche Abb.IIa mit Abb.IIIa.).

Tabellen 3a und 3b

$V_u$ : Urinzeitvolumen, spez.G.: spezifisches Gewicht d. Urins,  $U_{osm}$ : Urinosmolalität,  $C_{osm}$ : osmolale Clearance,  $U_{Na+}$ : Urinnatriumkonzentration,  $C_{Na+}$ : Natriumclearance. Die Werte der Tabelle 3a stammen aus einem Versuch mit 0,45%iger NaCl-Lösung, die i.g. zugeführt wurde. Tabelle 3b zeigt die Werte bei i.v. Applikation der Kochsalzlösung.

Tabelle 3a

| Nr. | $V_u$<br>(ml/15min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | $U_{osm}$<br>(mosm/l) | $U_{Na+}$<br>(mval/l) | $C_{osm}$<br>(ml/15min) | $C_{Na+}$<br>(ml/15min) |
|-----|---------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1   | 24,5                | 1,0100                          | 380                   | 56,5                  | 31,1                    | 10,0                    |
| 2   | 20,0                | 1,0100                          | 382                   | 58,5                  | 25,5                    | 8,4                     |
| 3   | 17,5                | 1,0102                          | 389                   | 56,0                  | 22,7                    | 7,1                     |
| 4   | 21,0                | 1,0104                          | 394                   | 57,0                  | 27,6                    | 8,6                     |
| 5   | 23,0                | 1,0106                          | 407                   | 60,0                  | 31,2                    | 9,9                     |
| 6   | 23,5                | 1,0104                          | 388                   | 59,5                  | 30,4                    | 10,0                    |
| 7   | 22,5                | 1,0106                          | 407                   | 60,0                  | 30,5                    | 9,7                     |
| 8   | 13,0                | 1,0102                          | 392                   | 55,5                  | 17,0                    | 5,2                     |
| 9   | 17,0                | 1,0098                          | 374                   | 49,0                  | 21,2                    | 6,0                     |
| 10  | 12,0                | 1,0102                          | 382                   | 50,0                  | 15,3                    | 4,3                     |
| 11  | 14,0                | 1,0106                          | 404                   | 53,0                  | 18,9                    | 5,3                     |
| 12  | 17,0                | 1,0106                          | 402                   | 49,0                  | 22,7                    | 6,0                     |

NaCl  
0,45%  
5ml/min

Tabelle 3b

| Nr. | $V_u$<br>(ml/15min) | spez.G.<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | $U_{osm}$<br>(mosm/l) | $U_{Na+}$<br>(mval/l) | $C_{osm}$<br>(ml/15min) | $C_{Na+}$<br>(ml/15min) |
|-----|---------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1   | 24,5                | 1,0107                          | 384                   | 52,5                  | 31,4                    | 9,2                     |
| 2   | 27,0                | 1,0106                          | 380                   | 49,5                  | 34,2                    | 9,6                     |
| 3   | 24,0                | 1,0101                          | 375                   | 50,5                  | 30,0                    | 8,7                     |
| 4   | 21,0                | 1,0109                          | 390                   | 54,0                  | 27,3                    | 8,2                     |
| 5   | 21,0                | 1,0105                          | 372                   | 52,5                  | 26,0                    | 7,9                     |
| 6   | 31,5                | 1,0096                          | 364                   | 52,5                  | 38,2                    | 11,9                    |
| 7   | 24,0                | 1,0092                          | 354                   | 53,0                  | 28,3                    | 9,2                     |
| 8   | 23,5                | 1,0089                          | 346                   | 57,5                  | 27,1                    | 9,7                     |
| 9   | 29,0                | 1,0089                          | 344                   | 57,0                  | 33,2                    | 11,9                    |
| 10  | 26,0                | 1,0087                          | 340                   | 50,5                  | 29,5                    | 9,4                     |
| 11  | 32,0                | 1,0087                          | 338                   | 46,5                  | 36,1                    | 10,4                    |
| 12  | 26,0                | 1,0106                          | 374                   | 52,0                  | 22,4                    | 9,7                     |

NaCl  
0,45%  
5ml/min

III a

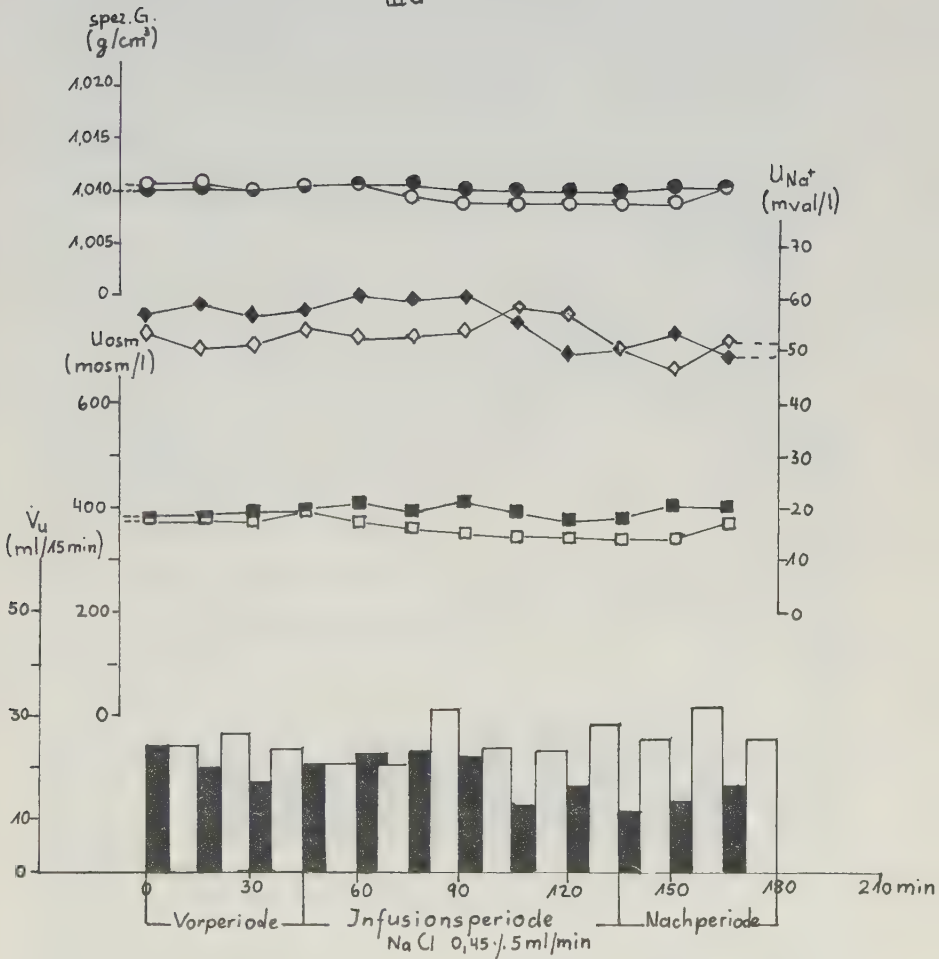


Abb. 3a: Urinzeitvolumen ( $V_u$ ), spezifisches Gewicht (spez.G.), Urinnatriumkonzentration ( $U_{Na^+}$ ) und Urinosmolalität ( $U_{osm}$ ) gemessen vor, während und nach intra-gastraler (dunkle Säulen, Kreise, Karos und Vierecke) bzw. intravenöser (helle Säulen, Kreise, Karos und Vierecke) Infusion einer 0,45 %igen NaCl-Lösung bei derselben Versuchsperson mit Lebercirrhose. Zahlenwerte siehe Tab. 3a und 3b.

### III b

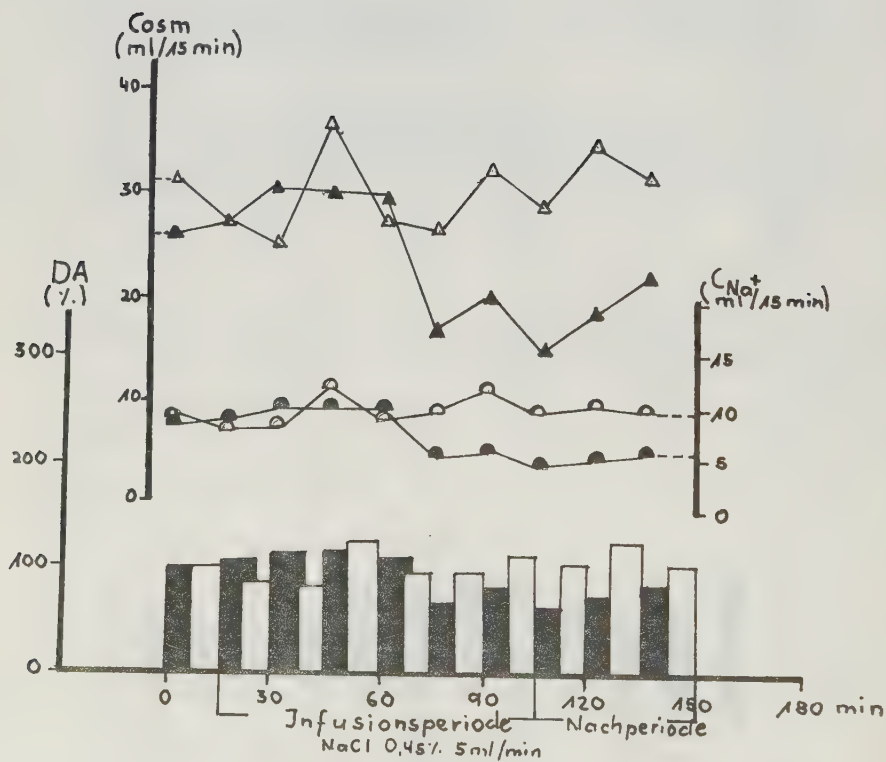


Abb. IIIb: Diureseanstieg bzw. Abnahme in % der Ausgangsdiurese (DA), Natriumclearance ( $C_{Na^+}$ ) und osmolale Clearance ( $C_{osm}$ ) gemessen vor, während und nach intragastraler (dunkle Säulen, Dreiecke und Halbkreise) bzw. intravenöser (helle Säulen, Dreiecke und Halbkreise) Infusion einer 0,45%igen NaCl-Lösung bei derselben Versuchsperson mit Lebercirrhose. Als Ausgangswerte der Kurven dienten die Mittelwerte aus den 3 letzten Meßwerten der Vorperiode. Zahlenwerte siehe Tab. 3a und 3b.

Abb. IIIa zeigt anschaulich, daß sich das spezifische Gewicht des Urins, die Urinnatriumkonzentration und die Urinosmolalität im Verlauf des Versuches kaum verändert haben. Zwar nahmen das spez.G. und die  $U_{\text{osm}}$  während und nach der i.v. Infusion mit 0,45%iger Kochsalzlösung geringfügig ab, doch ihr Unterschied zu den i.g. Infusionen war statistisch nicht signifikant. In der Abb. IIIb werden die osmotische Clearance und die Natriumclearance nach i.g. bzw. i.v. Infusion bei einem "Lebercirrhotiker" miteinander verglichen. Die Kurven von  $C_{\text{osm}}$  und  $C_{\text{Na}^+}$  stiegen bei intravenöser Infusion gering an und blieben längere Zeit über den Kurven von  $C_{\text{osm}}$  und  $C_{\text{Na}^+}$  bei intragastraler Infusion. Verglichen mit gesunden Versuchspersonen war dieser Anstieg allerdings flacher und er trat auch meist etwas später auf. Der parallele Kurvenverlauf von  $C_{\text{osm}}$ ,  $C_{\text{Na}^+}$  und  $\dot{V}_u$  zeigt, daß die enge Korrelation dieser drei Größen auch beim leberkranken Patienten keine Änderung erfährt.

### B.3. Diskussion

Die Ergebnisse der vorangegangenen Versuche an Menschen bestätigen, daß intragastrale und intravenöse Infusionen von hypotonen NaCl-Lösungen Diuresen erzeugen, die bei intragastraler Applikation deutlich stärker und früher auftreten als bei intravenöser. Dieser Effekt verschwindet, oder ist zumindest nicht mehr einwandfrei nachweisbar, wenn man normotone Kochsalzlösungen verwendet, oder Patienten mit Lebercirrhose heranzieht. Als ideale Erklärung dieser Phänomene bietet sich ein osmoregulatorischer Mechanismus im Pfortaderbereich an.

Es bedarf allerdings einer besonderen Erörterung, ob nicht physiologische Vorgänge des Magen-Darm-Traktes am Zustandekommen dieser Phänomene mitwirken. Die von D. Cow (31)

schon zu Anfang des Jahrhunderts entwickelte Vorstellung über einen diuretischen Faktor in der Darmwand mußte man wieder fallen lassen, da dieses Hormon trotz intensiver Nachforschung nicht nachgewiesen werden konnte. Haberich und Mitarb. (26-29) zeigten mit ihren Versuchen an Ratten, daß die unterschiedliche diuretische Wirkung oral bzw. intravenös zugeführter Wassermengen auch dann noch nachweisbar ist, wenn man das Wasser, anstatt es oral zu applizieren, direkt in die Pfortader infundiert. Damit scheidet der Magen-Darm-Trakt als Sitz osmoregulatorischer Mechanismen praktisch aus, und der Pfortaderbereich gewinnt als Lokalisationsgebiet von Osmorezeptoren an Wahrscheinlichkeit. Jeder Abfall der Osmolalität im Pfortaderblut würde demnach diese Osmorezeptoren stimulieren. Nun ist seit langer Zeit bekannt, daß oral zugeführte hypotone Lösungen vor ihrer Resorption dem Mesenterialvenenblut solange Minerale entziehen, bis sie gegenüber dem Blutplasma isoton geworden sind (32,33,34). Das Ausmaß und die Geschwindigkeit dieses Mineralentzuges sind neben der Menge und Tonizität der aufgenommenen Flüssigkeit auch noch von physiologischen Parametern der Darmwand abhängig. Die Darmwandzellen können beispielsweise durch aktiven Ionentransport diesen Osmolalitätsabfall im Mesenterialvenenblut beeinflussen. Um den indirekten Einfluß physiologischer Vorgänge des Darmes auf die mutmaßlichen Osmorezeptoren im Pfortadergebiet mitzuerfassen, hat H. Lydtin (35) in seinen Versuchen am Hund die Wirkung oral, intraportal und intravenös zugeführter 0,45% iger NaCl-Lösungen auf die Harnausscheidung miteinander verglichen. Er konnte nachweisen, daß unter gleichen Versuchsbedingungen die orale Infusion einer hypotonen Kochsalzlösung eine stärkere Diurese auslöste, als die intraportale und diese wiederum erheblich stärker war, als die durch intravenöse Applikation der Kochsalzlösung induzierte Diurese. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen verzeichnete H. Lydtin bei der oralen Infusion einen Osmolalitätsabfall im Pfortaderblut, der rechnerisch den Wert überstieg, den man bei direkter Infusion der hypotonen Kochsalzlösung in die V. portae erwarten durfte. Als Erklärung für diesen

unerwartet großen Osmolalitätsabfall kommen in erster Linie physiologische Vorgänge im Magen-Darm-Trakt selbst in Betracht. So ist z.B. eine verstärkte Elektrolytabgabe des Mesenterialvenenblutes durch verzögerte enterale Resorption denkbar, oder was noch wahrscheinlicher ist, die orale Flüssigkeitszufuhr könnte einen unspezifischen Sekretionsreiz auf Magen und Darm ausüben und auf diese Weise zu einem zusätzlichen Mineralentzug des Mesenterialvenenblutes führen.

Während sich bisher nur vermuten läßt, auf welche Weise physiologische Vorgänge des Verdauungsapparates den osmoregulatorischen Mechanismus im Stromgebiet der Pfortaderbeeinflussen könnten, kann an der Existenz eines derartigen Mechanismus kaum noch gezweifelt werden. Seine genaue Lokalisation steht allerdings noch aus. Nach den Versuchsergebnissen von Haberich (26) und Lydtin (35) zu urteilen, dürfte er zwischen Darmwand und Lebervenen liegen. Auch die Ergebnisse unserer Versuche an Menschen stützen diese Theorie. Analog zum klassischen Verney-Mechanismus scheinen die Säugetiere demnach zwischen Darmwand und Lebervenen "primäre" Osmorezeptoren zu besitzen, die den Organismus sozusagen an vorderster Front vor einer auf physiologischem Wege erfolgenden Überhydrierung schützen.

Gut in das Konzept dieser Theorie passen auch die Ergebnisse aus unseren Versuchen an Patienten mit Lebercirrhose und portaler Hypertension. Wir fanden bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden eine deutlich verlangsamte und verminderte Urinausscheidung nach intragastral bzw. intravenös zugeführten 0,45%igen Kochsalzlösungen. Außerdem induzierten bei Lebercirrhotikern die i.v. Infusionen hypotoner NaCl-Lösungen gegenüber den i.g. Infusionen signifikant stärkere diuresen. Bei Gesunden waren die Verhältnisse dagegen gerade umgekehrt.

Die verzögerte Ausscheidung oral zugeführter Flüssigkeiten

beim lebergeschädigten Menschen ist eine altbekannte Tatsache (36,37). Leider war aus unseren Versuchen nicht ersichtlich, ob die Flüssigkeitsretention bei Lebercirrhosen in erster Linie auf einer Störung oder einem Ausfall des osmoregulatorischen Systems im Pfortadergebiet beruhte, oder ob noch andere Mechanismen daran beteiligt waren. So könnte beispielsweise die Flüssigkeitsretention mit der portalen Hypertension zusammenhängen, die eine erhöhte Filtration von Plasmawasser in Interstitium zur Folge hätte. Die überlasteten Lymphbahnen würden dann dieses "Wasser" nur protrahiert dem Kreislauf wieder zuführen und im Extremfall käme es zum Aszites. Auch die von einigen Autoren (38) bei Patienten mit Lebercirrhose beschriebene Zunahme der Nierenmarkdurchblutung läßt sich mit Veränderungen der Hämodynamik bei portaler Hypertension erklären. Die Folge der erhöhten Nierenmarkdurchblutung ist eine mangelnde Konzentrationsleistung der Nieren, die sich in einer Veränderung der osmotischen Clearance niederschlägt. Es gibt aber auch Anhaltspunkte für einen von der Leber selbst lokalisierten Mechanismus, der zur Natrium- und Flüssigkeitsretention beiträgt. Zumindest deuten die Ergebnisse von Wolfman und Mitarb. (39), die Versuche an Hunden mit und ohne portocavalen Shunt durchgeführt haben, darauf hin. Ob es sich dabei allerdings um denselben Mechanismus handelt, den wir zur Interpretation unserer Versuche herangezogen haben, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Immerhin sind mehrere Möglichkeiten denkbar, wie eine gestörte Leberzellfunktion das Gleichgewicht von Wasser- und Salzhaushalt beeinträchtigen könnte. So könnte beispielsweise ein erhöhter Aldosteronspiegel durch verzögerte Inaktivierung des Hormons in der Leber zu einer verstärkten Natriumretention führen. Auch ein von Milié: (40) angenommener diuretischer Faktor in den Leberzellen würde erklären, weshalb es bei Funktionsstörungen der Leber zu Wasser- und Natriumretention kommt. Welche Rolle der in unseren Versuchen wirksame Mechanismus in der Pathophysiologie der Leber letzten Endes spielt, kann man erst dann be-

urteilen, wenn dieser Mechanismus völlig erforscht sein wird. Dazu muß vor allem geklärt werden, wie das osmoregulatorische System im Pfortaderbereich die Nierendiu­rese steuert. Auf diese Frage konnten unsere Versuche keine Antwort geben; wir stellen daher einige Möglichkeiten zur Diskussion.

In Anlehnung an den klassischen Verney-Mechanismus (14) liegt es nahe, wiederum im ADH das Hormon zu sehen, welches die Urinausscheidung steuert. Allerdings würde ein Absinken des peripheren ADH-Spiegels zwar den Anstieg der "Freiwasser"-Clearance in unseren Versuchen erklären, nicht jedoch die Zunahme der osmotischen Clearance und der Natriumclearance. Außerdem bliebe noch offen, auf welchem Wege die Freisetzung bzw. Blockierung des Peptidhormons im Hypophysenhinterlappen erfolgt. Natürlich sind neben den ADH noch andere diuretisch wirkende Hormone denkbar, die regulierend in die Nierenfunktion eingreifen könnten. Eine ganze Reihe von Autoren, wie Miliés (40), Jahn (41), Krecke (42), Krück (43,44) und andere haben diuretische bzw. natriuretische Hormone postuliert und ihre Existenz zu beweisen versucht. Vor allem die signifikante Zunahme der Natriumausscheidung nach hypotonen Kochsalz- und Glucoseinfusionen regte zum Nachweis eines dem Aldosteron entgegenwirkenden natriuretischen Hormons an (45,46). Versuche an Hunden mit gekreuztem Kreislauf (47-49) lassen die Existenz eines humoralen natriuretischen Faktors möglich erscheinen. Auch die Beobachtungen von Krecke und Krück (42), die nach wiederholter oraler Flüssigkeitsbelastung trotz exogener ADH- und Aldosteronzufuhr immer noch eine erhöhte Natriumclearance fanden, sprechen für die Existenz eines natriuretischen Hormons. Die Zunahme der Natriumausscheidung nach oraler Zufuhr von hypotonen NaCl-Lösungen bei unseren Versuchen an Menschen wäre ebenfalls mit der Annahme eines natriuretischen Faktors vereinbar.

Neben der humoralen sollte man auch die rein nervale Steu-

erung der Nierenfunktion in Betracht ziehen. So beeinflussen beispielsweise Schwankungen im renalen Plasmadurchfluß nachweislich die Natriurese (50). Da jedoch auch alle anderen Ausscheidungsfunktionen der Nieren miteinfaßt werden, ist eine Regulierung der Nierenfunktion über die renale Durchblutungsrate doch recht unspezifisch. Um minimale Schwankungen der Blutosmolalität oder gar einzelner Elektrolyte im Blut zu korrigieren, dafür scheint die rein nervale Steuerung der Nierenfunktion über Änderungen der Nierenhämodynamik ein zu grobes und unspezifisches Mittel zu sein.

Wesentlich zur Klärung der hier diskutierten Fragen könnten vergleichende Untersuchungen über die diuretische Aktivität des Pfortaderblutes, des Lebervenenblutes und des peripheren Blutes beitragen.

### C. Zusammenfassung

In vergleichenden Versuchen wurde an 10 gesunden jungen Männern und 5 Patienten mit Lebercirrhose die Wirkung intragastral und intravenös applizierter hypotoner bzw. normotoner Kochsalzlösungen auf die Harnausscheidung untersucht. Als Kriterien dieser Untersuchungen dienten folgende Meßgrößen: das Urinzeitvolumen, das spezifische Gewicht, die Osmolalität sowie die Natriumkonzentration des Urins, außerdem die osmotische Clearance und die Natriumclearance.

Nach intragastraler Infusion hypotoner Kochsalzlösungen kommt es beim Gesunden zu einem früheren und stärkeren Diureseanstieg als nach intravenöser Zufuhr derselben Lösungen. Dabei zeigen osmotische Clearance und Natriumclearance ein paralleles - Osmolalität und spezifische Gewicht des Urins ein gegensinniges Verhalten zum Urinzeitvolumen. Dagegen kommt es bei der Zufuhr normotoner Kochsalzlösungen zu keinem nennenswerten Diureseanstieg, und die Unterschiede zwischen intragastraler und intravenöser

Infusion sind nicht signifikant. Bei Patienten mit Lebercirrhose kann man weder nach der Zufuhr hypotoner noch normotoner Kochsalslösungen einen Diureseanstieg beobachten, und auch die unterschiedliche Applikationsweise der Lösungen hat offenbar keinen Einfluß auf die Versuchsergebnisse.

Als ideale Erklärung dieser Phänomene bietet sich ein osmoregulatorischer Mechanismus im Pfortader-Leber-Bereich an. Eine auf physiologischem Wege erfolgende Überhydrierung des Organismus könnte durch diesen Mechanismus sozusagen an vorderster Front bekämpft werden. Es bleibt zu diskutieren, auf welchem Wege (humoral, neural) diese Osmorezeptoren die Urinausscheidung der Niere steuern und welche Folgen der Ausfall dieses osmoregulatorischen Systems für den menschlichen Organismus hat. Als eine dieser Folgen könnte man die bei schweren Leberkrankheiten auftretende abnorme Flüssigkeitsretention ansehen.

D.

Literaturverzeichnis

1. Bischoff, E.: Einige Gewichts- und Trockenbestimmungen der Organe des menschlichen Körpers. Z.f.rat.Med.20 (1863), 751.
2. Volkmann, A.M.: Handbuch der Physiologie, zitiert von C.Voit in Bd.6, S.345, Leipzig (1881).
3. Keith, N.M., L.G.Rowntree, J.T.Geraghty: A method for the determination of plasma and blood volume. Arch. internal Med., Chicago 16 (1915), 547.
4. v. Hevesy, G., E.Hofer: Estimation of water from the human body. Nature 134 (1934), 879.
5. Schade, H., H. Menschel: Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen (Wasseraustausch im Gewebe, Lymphbildung und Ödementstehung) Zschr.kl.Med. 96 (1923), 279.
6. Gibson, J.G., W.A. Evans jr.: Clinical studies of the blood volume I, Clinical application of a method employing the azo dye "Evans Blue" and the spectrophotometer. J.Clin.Invest. 16 (1937), 301.
7. Edelman, I.S., A.H.James, H.Baden, F.D.Moore: Electrolyte composition of bone and the penetration of radio-sodium and deuterium oxide into dog and human bone. J. Clin. Invest. 33 (1954), 122.
8. Bergstrom, W.H., W.M. Wallace: Bone as a sodium and potassium reservoir. J. Clin. Invest.33 (1954), 867.
9. Nadell, J., N.J. Sweet, I.S. Edelman: Gastrointestinal water and electrolytes. II. The equilibration of radiopotassium in gastrointestinal contents and the pro-

portion of exchangeable potassium ( $K_e$ ) in the gastrointestinal tract., J.Clin. Invest. 35 (1956), 521.

10. Gotch, F., J.Nadell, I.S. Edelman: Gastrointestinal water and electrolytes. IV. The equilibration of deuterium oxide ( $D_2O$ ) in gastrointestinal contents and the proportion of total body water (T.B.W.) in the gastrointestinal tract. J.Clin. Invest. 36 (1957), 289.
11. Cotlove, E.: Mechanism and content of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. Amer. J. Physiol. 176 (1954), 396.
12. Mertz, D.P.: Kritische Betrachtungen über das Problem der Körperflüssigkeitsmessung beim Menschen. Klin. Wschr. 34 (1956), 887.
13. v. Bertalanffi, L.: Der Organismus als physikalisches System betrachtet. Naturwissenschaften 28 (1940), 521.
14. Verney, E.B.: Die Hemmung der Wasserdiurese durch Erhöhung des osmotischen Druckes im carotiplasma und ihre Vermittlung über die Neurohypophyse. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 205 (1948), 387.
15. Zuidema, G.D., N.P.Clarke, M.F. Minton: Osmotic regulation of body fluids. Amer. J. Physiol., 187 (1956), 85.
16. Buchborn, E.: Effektiver osmotischer Plasma-druck und Adiuretinproduktion. Untersuchungen bei chronischer Niereninsuffizienz. Dtsch.Med.Wschr. 83 (1958) 2135.
17. Buchborn, E.: Plasma level of antidiuretic hormone and serum osmolarity in normal human adults. Endocrinology 61 (1957 b), 375.

18. Leaf, A., A.R. Mamby: The normal antidiuretic mechanism in man and dog; its regulation by extracellular fluid tonicity. J. Clin. Invest. 31 (1952), 54.
19. Gauer, O.H., J.P. Henry: Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs. Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter. Klin. Wschr. 34 (1956), 356.
20. Lydtin, H., W.F. Hamilton: Effect of acute changes in left atrial pressure on urine flow in unanesthetized dogs. Amer. J. Physiol. 207 (1964).
21. Baisset, A., P. Monastruc: Polyurie par distension auriculaire chez le chien; rôle de l'hormone anti-diurétique. J. Physiol., Paris, 49 (1957), 33.
22. Ledsome, J.R. and W.J. O'Connor: The mechanisms by which distension of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs. J. Physiol. (Lond.)(1961) 159, 87.
23. Frey, E.: Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflügers Arch. ges.Physiol. 112 (1906) 71.
24. Ginsberg, W.: Diureseversuche. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.Pharmak. 69 (1912), 381.
25. Hashimoto, M.: Zur Frage der aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diuretisch wirkenden Substanz. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 76 (1914), 367.
26. Haberich, F.J.: Osmoreception in the portal circulation. Fed.Proc. 27 (1968), 1137.
27. Haberich, F.J., O. Aziz: Untersuchungen über die Empfindlichkeit und den Mechanismus der über die Leber

- ausgelösten Diurese. Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, (1966), R 91.
28. Haberich, F.J., O.Aziz, P.E. Nowacki: Über das unterschiedliche Verhalten der Diurese bei intraportalen und intracavalen Infusionen von Wasser und 0,9%iger NaCl-Lösung an der wachen Ratte. Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, (1964), R 30.
29. Haberich, F.J., O.Aziz, P.E. Nowacki: Über einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber, Pflügers Arch. ges. Physiol. 285 (1965), 73.
30. Barbour, H.G., W.F. Hamilton: The falling drop method for determining specific gravity. J. biol. Chem. 69 (1926), 625.
31. Cow, D.: Einige Studien über Diurese. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 69 (1912), 393-411.
32. Frey, E.: Die Kochsalzausscheidung im Dünndarm. Pflügers Arch. ges. Physiol. 123 (1908), 515-522.
33. Welles, H.S., R.G. Hohnson: The intestinal villi and their circulation in relation to absorption and secretion of fluids. Amer.J. Physiol. 109 (1934), 387-402.
34. Shields, R., C. F. Code: Effect of increased portal pressure on sorption of water and sodium from the ileum of dogs. Amer. J. Physiol. 200 (1961), 775-780.
35. Lydtin, H.: Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- und Volumenregulation beim Hund. Z. ges. exp. Med. 149 (1969) 193-210.
36. Adler, A.: Klin. Wschr., 1980 (1923)
37. Rapoport, M.: Z. exp. Med. 79 (1931) 87.

38. Jick, H., D.E. Kamm, J.G. Snyder, R.S. Morrison, Th.C. Chalmers: On the concentrating defect in cirrhosis of the liver. J. Clin. Invest. 43 (1964), 258.
39. Wolfman, E.F., Jr., G.D. Ziudema, R.M. Oneal, J. Turcotte, R. Kowalczyk, Ch.G. Child: Sodium excretion after intrasplenic and systemic injections of sodium chloride in normal dogs and after portocaval shunt. Surgery 50 (1961), 231.
40. Miliés, E.: A new diuretic factor of hepatic origin. Acta physiol. lat.-amer. 10 (1960), 178.
41. Jahn, H., F. Stephan, J. Stahl: Activité diurétique dans le sang et les urines après saignée chez le chien. Arch. Sci. physiol. 14, (1960), 421.
42. Krecke, H.J., F. Krück: Die Natriuresis bei oraler Hydratation. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 70 (1964), 977.
43. Krück, F.: Biologischer Nachweis eines humoralen natriuretischen Prinzips im Urin gesunder Menschen. Klin. Wschr. 45 (1967), 30.
44. Krück, F., H.J. Krecke, A. Knopp: Einfluß einer oralen Flüssigkeitsbelastung auf die renale Natrium-Ausscheidung bei Gesunden und bei Hochdruckpatienten. Klin. Wschr. 44, (1966), 1349.
45. Wardener, H.E. DE, I.H. Mills, W.F. Clapham, C.J. Hayter: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. Clin. Sci. 21 (1961), 249.
46. Levinsky, N.G., R.C. Lalone: The mechanism of sodium diuresis after saline infusion in the dog. J. Clin. Invest. 42., (1963), 1261.

47. Johnston, C.I., J.O. Davis: Evidence from cross circulation studies for a humoral mechanism in the natriuresis of saline loading. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 121 (1966), 1058.
48. Lichardus, B., J.W. Pearce: Hemodynamic and humoral factors in natriuresis following blood volume expansion. Fed. Proc. 24 (1965), 404.
49. Lichardus, B., J.W. Pearce: Evidence for a humoral natriuretic factor released by blood volume expansion. Nature (Lond.) 209, (1966), 407.
50. Earley, L.E., R.M. Friedler: Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion. J. Clin. Invest. 44 (1965), 1857.

Lebenslauf

Geboren am 22. 1. 1938 in Neuhammer/CSSR

1944 - 1945 Volksschule in Neuhammer

1945 - 1946 Tschechische Schule in Neuhammer

Oktober 1946 Übersiedlung nach Augsburg

1947 - 1950 Wittelsbacher Volksschule in Augsburg

1950 - 1960 Oberrealschule Augsburg

Juni 1960 Abitur

Wintersemester 1961 Beginn des Medizinstudiums an der  
Universität München

April 1962 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

Oktober 1963 Ärztliche Vorprüfung

September 1967 Staatsexamen der Medizin

1968 - 1973 Leitung des Textilgeschäftes meines Vaters

1.4.1973 - 31.7. 1973 Chirurgische Medizinalassistenten-  
zeit in d. II. Chirurgischen Klinik des Krankenhauszweck-  
verbandes in Augsburg

1.11. 1973 - 31.6.1974 Internistische Medizinalassisten-  
ten-Ausbildung an der Medizinischen Klinik Haunstetten  
des Krankenhauszweckverbandes Augsburg

1.7. - 30.9. 1974 Assistent an d. Medizinischen Klinik  
Haunstetten







